1

ADAPTACIONES METABOLICAS EN LA MADRE DURANTE LA GESTACION

Emilio Herrera.
Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina,
Universidad de Alcalá de Henares
y Servicio de Bioquímica
Hospital Ramón y Cajal, 28034-Madrid.

A pesar del progresivo crecimiento de las estructuras feto-placentarias durante la gestación, la madre acumula una considerable proporción de reservas energéticas. El principal componente de ese acúmulo corresponde a las grasas, que en la mujer llegan a contribuir hasta en un 28 por 100 de todo el peso que gana durante la gestación (1). El aumento de esas reservas tiene lugar los dos primeros tercios del embarazo, antes de que se inicie el rápido incremento de la masa del «conceptus» (feto, líquido amniótico y placenta) (figura 1). En el último tercio de la gestación, las reservas lipídicas de la madre permanecen inalteradas, e incluso llegan a disminuir (1, 2). El intenso drenaje de metabolitos hacia el feto, que tiene lugar durante esta fase, fuerza a la madre a someterse a una serie de adaptaciones metabólicas, las cuales están regidas por los cambios hormonales que en ella ocurren, así como por la continua pérdida de sustratos a través de la placenta. En el presente capítulo vamos a revisar globalmente estos cambios que tienen lugar en la madre durante la gestación, reservando para los capítulos sucesivos los aspectos más puntuales de algunos de ellos y sus repercusiones en el feto y el neonato.

Cambios metabólicos y hormonales en la madre durante la primera fase de la gestación

La primera fase de la gestación dura los dos primeros tercios de ella, y se caracteriza por ser anabólica para la madre. En esta fase, el crecimiento fetal y sus requerimientos metabólicos son mínimos, pero la madre incrementa sus propias estructuras, y de entre ellas cabe destacar el acúmulo de grasas (3). Este cambio en la madre se inicia al final del primer tercio de la gestión, y se desarrolla plenamente durante el segundo tercio (figura 1). Esto ocurre en presencia de una intensa hiperfagia e hiperinsulemia de la madre (4) y, aunque la glucemia basal se encuentra inalterada, ya en el segundo tercio de la gestación se produce un manifiesto deterioro de la tolerancia a la glucosa (5). Se ha descrito, además,

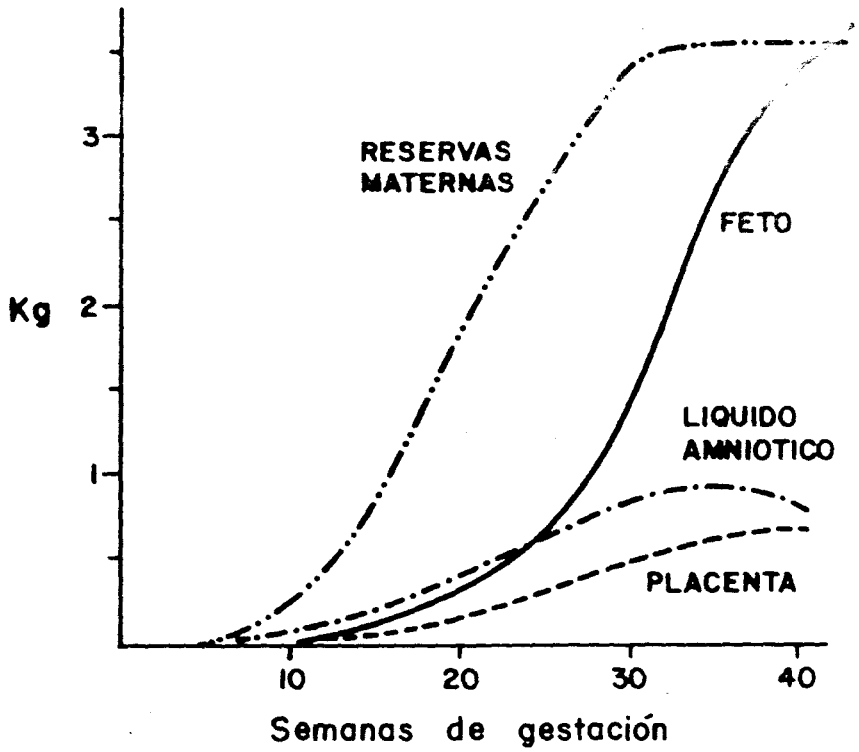

Figura 1. Ganancia de peso durante la gestación en la mujer. Adaptado de las refs. 1 y 19.

ue en esta fase aún no tiene lugar una reducción de la sensibilidad a la insulina, incluso se ha propuesto que puede estar aumentada (6). Todo ello va a condi-ionar gran parte de los cambios metabólicos que ocurren en la madre.

En animales experimentales se ha demostrado que durante esta fase de la estación se manifiesta un aumento de la lipogénesis en todas las estructuras aternas (tejido adiposo, hígado y «carcasa») (4, 7, 8). En mitad de la gesta-ón también se ha descrito una aumentada actividad de la lipoproteína lipasa el tejido adiposo de la madre (9, 10). Esta enzima es responsable de la hidróli-s de los triglicéridos de las lipoproteínas circulantes ricas en ellos (VLDL y ilomicrones), y nosotros hemos demostrado que los dos productos de esa drólisis, ácidos grasos y glicerol, son captados por el tejido subyacente como sultado de la acción de dicha enzima (11,12). Así pues, la confluencia de a activa síntesis de ácidos grasos y una aumentada captación de los lípidos culantes, justifica el acúmulo de depósitos grasos en la madre durante los dos imeros tercios de la gestación. En la última parte de este período se inicia ya aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos (9) y ácidos grasos libres en la madre. De hecho, hay un ligero incremento de la actividad lipolítica del tejido adiposo (8), que bien podría coincidir con el inicio de la fase de crecimiento exponencial del feto.

También, durante esta etapa anabólica de la gestación, tienen lugar cambios importantes en el metabolismo de los aminoácidos, y en particular en su canalización hacia la síntesis de glucosa. Este tema es desarrollado ampliamente en el capítulo 2, por lo que transferimos a él los detalles relacionados.

No conocemos de qué forma los cambios endocrinos que tienen lugar en la madre durante esta etapa de la gestación contribuyen a las adaptaciones metabólicas que en ella ocurren. Como se observa en la figura 2, los niveles plasmáticos de gonadotrofina coriónica (HCG) aumentan al poco tiempo de la implantación, disminuyendo posteriormente (3), pero esta hormona tiene escasos efectos sobre los tejidos no-reproductores. El principal efecto de la HCG es el mantener el cuerpo lúteo durante la primera fase de la gestación, aportando el apoyo hormonal necesario para el desarrollo del «conceptus», hasta que la placenta produce cantidades significantes de estrógenos.

Los niveles de lactógeno placentario (HPL o somatotropina coriónica HCG), aumentan progresivamente con la gestación (14) (figura 2). Procede del sincitiotrofoblasto, y mientras que sus efectos en los órganos reproductores no se conocen bien, parece jugar un papel importante como factor de crecimiento para el feto y/o la placenta. La similitud estructural del HPL con la hormona del crecimiento va acompañada también de una similitud en sus efectos metabólicos, y el hecho de que sus niveles plasmáticos aumenten intensamente durante la mitad de la gestación podría explicar las manifestaciones catabólicas que se observan en la madre a partir del segundo tercio de la preñez (aumento de ácidos grasos libres circulantes y estimulación de la lipolisis del tejido adiposo, por ejemplo).

Los estrógenos (estrona, estradiol y estriol) aumentan progresivamente durante la gestación (14) (figura 2). Aunque inicialmente se sintetizan en el cuerpo lúteo, en las etapas más avanzadas de la gestación su procedencia es compleja, ya que en ella participan tanto estructuras de la madre como del feto y la placenta. A partir de sus efectos sobre el útero y los tejidos reproductores, los estrógenos estimulan la síntesis de globulinas que ligan a otras hormonas, y con ello producen un incremento de los niveles circulantes de numerosas hormonas, aunque en la mayoría de los casos la cantidad de hormona libre (biológicamente activa) permanece inalterada (3). Los estrógenos también participan en las adaptaciones metabólicas que tienen lugar en la madre, aunque no está bien establecido su papel específico en los cambios que en ella ocurren.

Los niveles plasmáticos de progesterona también aumentan progresivamente durante la gestación (15) (figura 2). Procede inicialmente del cuerpo lúteo, pero posteriormente su fuente principal es la placenta. Se le ha achacado a la progesterona la responsabilidad de varios de los cambios anatómicos que ocurren en la madre durante la gestación, con especial incidencia en la relajación de la mus-

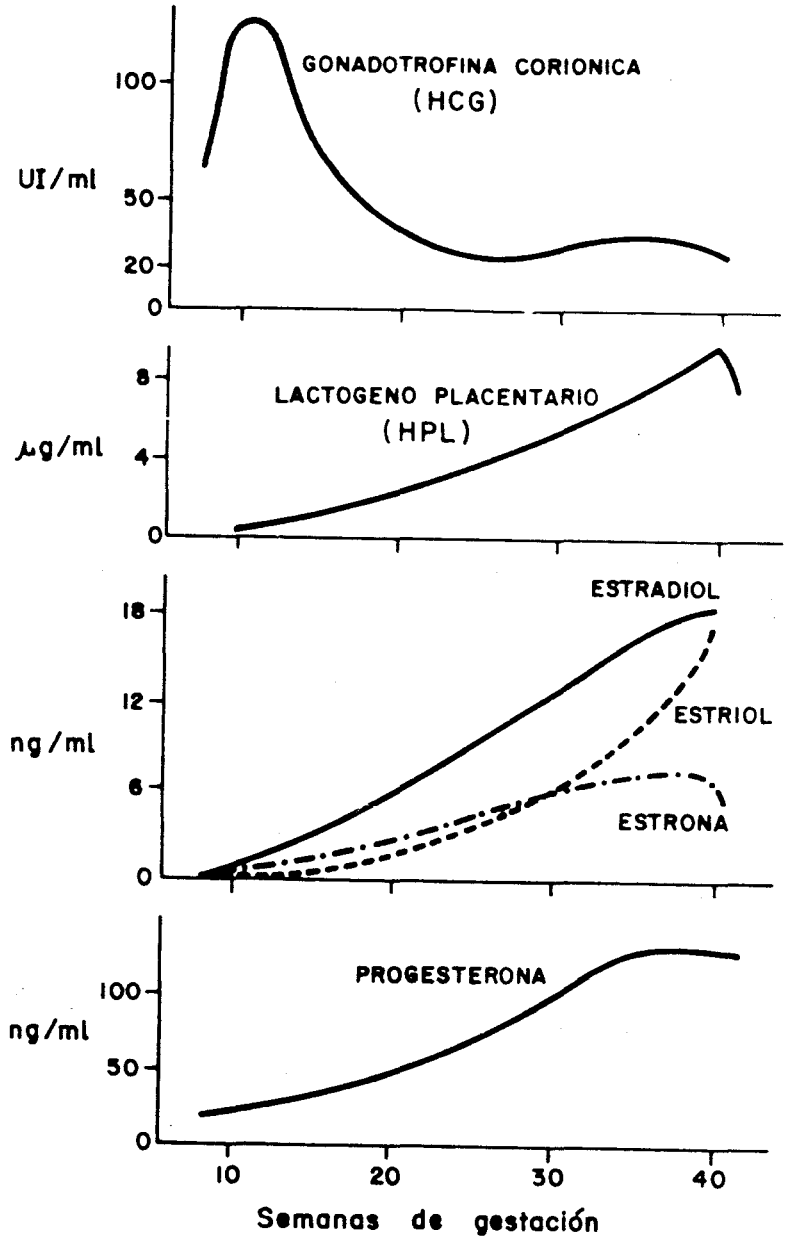

Figura 2. Niveles plasmáticos de hormonas durante la gestación en la mujer. Adaptado de las refs. 3, 14 y 15.

culatura lisa (tracto genital y atonia de los tractos gastro-intestinal y urinario). Se ha demostrado que la progesterona estimula la secreción de insulina (16), y que tiene efectos sobre procesos metabólicos tales como la gluconeogénesis

(17), pudiendo así participar de forma activa en el control de las ac metabólicas que ocurren en la madre.

Adaptaciones metabólicas en el último tercio de la g

Los niveles circulantes de las hormonas anteriormente comenta ticular HPL, estrógenos y progesterona, aumentan en paralelo co mento de la masa de la placenta. Estas hormonas tienen efectos anti- lo que junto a la capacidad de la placenta para degradar insulina (1 un incremento de las necesidades insulínicas de la madre. De h última etapa de la gestación hay un aumento de sensibilidad de la creática a los estímulos insulinotrópicos, y un acelerado intercamb ver») de la insulina (19). Los elevados niveles de insulina circul madre son contrarrestados por una aumentada resistencia a la ho comentaremos más adelante. Estos cambios hormonales, junto con l de satisfacer los requerimientos de sustratos energéticos y estruct mantener el adecuado crecimiento y desarrollo del «conceptus», c los cambios metabólicos que ocurren en la madre.

Metabolismo hidrocarbonado

Los niveles circulantes de glucosa disminuyen en la madre duran fase de la gestación (20), y este cambio es aún más pronunciado en s ayuno. La hipoglucemia materna podría ser consecuencia bien de u síntesis de glucosa, bien de un aumento de su consumo. Nosotros h diado ampliamente estas dos posibilidades, pudiendo concluir que a gestación, la actividad gluconeogenética de la rata preñada es supe animales vírgenes controles. Dicha actividad está limitada por la dis de sustratos y, al mismo tiempo, la transferencia placentaria de gluco sintetizada por la madre o procedente de la dieta) supera cuantitati de otros metabolitos. Hemos estudiado la síntesis de glucosa «in viv de piruvato (20, 21), glicerol (22, 23) y alanina (21, 23) marcado observando que la aparición de glucosa-C^{14} en sangre era igual o su rata preñada que en la control, dependiendo de la naturaleza del su cido (figura 3). Estos datos permiten concluir que la actividad glucon está incrementada en la madre al final de la gestación, y que su efe depediente de la asequibilidad de los sustratos correspondientes. A dichos sustratos son drenados de la circulación materna hacia el feto la placenta, el proceso es compensado por la hiperfagia de la madre, tiene libre disponibilidad de alimento, consigue una adecuada co endógena de sustratos gluconeogenéticos y una activa síntesis de gl

Mediante una técnica de infusión «in situ» del cuerno uterino de la tros hemos podido determinar el transporte placentario de distintos n

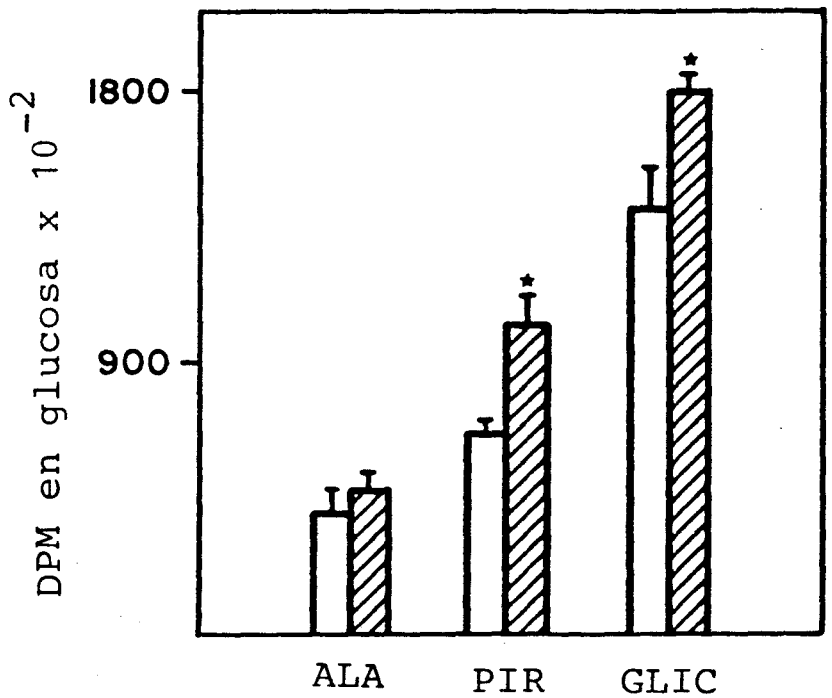

Figura 3. Formación de glucosa-C^{14}, a los 5 min. de la inyección intravenosa de 10 µCi/0,2 m moles/200 g de peso corporal de alanina -U-C^{14} (ALA), piruvato-3-C^{14} (PIR) o glicerol-U-C^{14} (GLIC) a ratas preñadas al día 21 de gestación (barras sombreadas), o a controles vírgenes (barras blancas) en ayunas de 24 h. La significatividad entre los dos grupos se indica por los asteriscos (= $p < 0,05$). Datos tomados de la ref. 23.*

(24-27). Como veremos en un capítulo más adelante (capítulo 4), la transferencia placentaria de glucosa es cuantitativamente muy superior a la de otros metabolitos, incluidos los aminoácidos. Esto ocurre a pesar de que la glucosa atraviesa la placenta por difusión facilitada, mientras que los aminoácidos lo hacen por transporte activo (25), de forma que los niveles de glucosa en plasma del feto están siempre por debajo de los de la madre, mientras que los de los aminoácidos lo están por encima (26). El disminuido cociente de glucosa plasmática entre feto/madre se mantiene incluso en condiciones patológicas, como en la diabetes materna (26), y puede ser consecuencia de la ausencia de gluconeogénesis en el feto y del rápido consumo de este metabolismo, como sustrato energético preferente para aquel.

La relación entre gluconeogénesis, disponibilidad de sustratos y consumo de glucosa en la última fase de la gestación puede resumirse de forma esquemática como se indica en la figura 4. En ella vemos cómo un típico sustrato gluconeogenético, la alanina derivada del metabolismo muscular, no puede ser utilizada

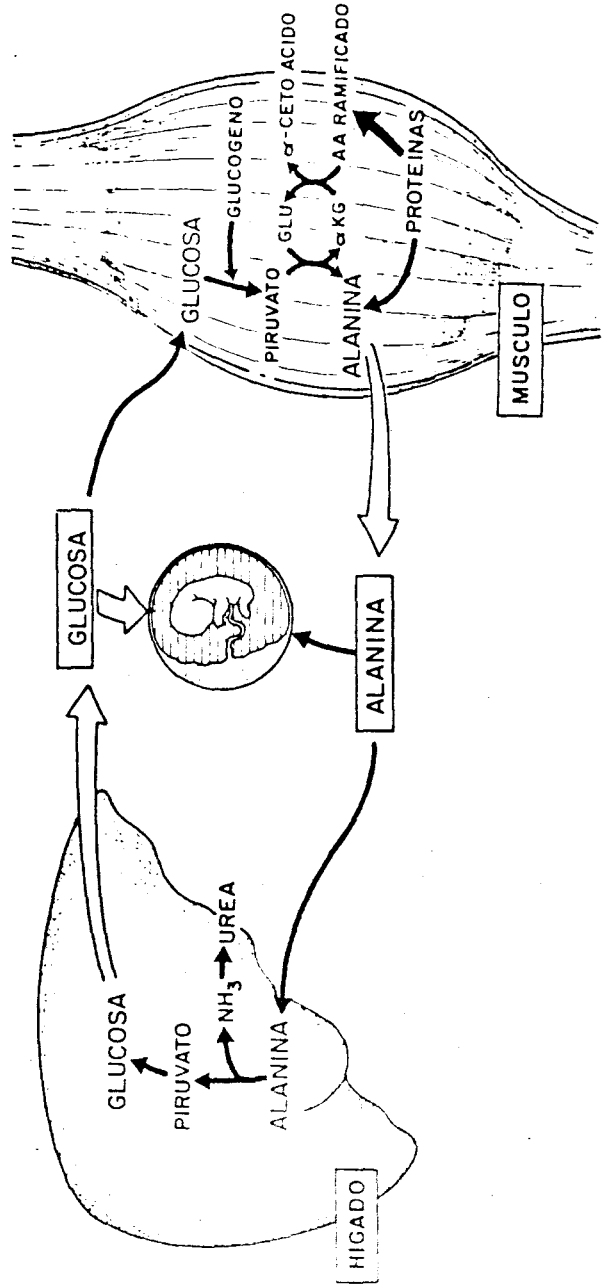

Figura 4. Relaciones entre gluconeogénesis, disponibilidad de alanina y consumo de glucosa al final de la gestación.

en su totalidad para la síntesis de glucosa, ya que se escapa parcialmente de la utilización materna a través de la placenta. La aumentada actividad gluconeogénica de la madre se encuentra contrarrestada y/o limitada por una inadecuada disponibilidad de sustrato. A su vez, la glucosa formada es parcialmente transferida al feto a través de la placenta, desencadenando la hipoglucemia materna. Esta es especialmente patente con el ayuno, siendo responsable, junto con los cambios hormonales que ocurren, del activo catabolismo que se desencadena en esta situación en la madre.

Metabolismo lipídico

El efectivo acúmulo de reservas lipídicas en la madre durante la primera parte de la gestación, el continuo drenaje de glucosa, aminoácidos y otros metabolitos hacia el feto, y la propia situación endocrina, hacen que en el último tercio de la gestación la madre manifieste un activo metabolismo lipídico. Comoquiera que los lípidos cruzan mal la placenta (25), esos cambios van dirigidos primariamente a satisfacer las propias necesidades maternas, aunque, como veremos más adelante, también repercuten de forma secundaria en la mayor disponibilidad de sustratos para el feto.

Los niveles circulantes de ácidos grasos libres y de triglicéridos se encuentran intensamente elevados en la madre desde finales del segundo tercio de la gestación, y aquí vamos a describir los hallazgos más destacados que permiten explicar esa hiperlipemia, así como su posible repercusión en el feto.

Los altos niveles de ácidos grasos libres en el plasma materno coinciden con la activa lipolisis que se observa en el tejido adiposo de la madre cuando se estudia «in vitro» (28, 29) (figura 5). Una activa lipolisis da lugar a un incremento de la liberación al plasma tanto de ácidos grasos libres como de glicerol y, de hecho, también los niveles circulantes de este metabolito se encuentran aumentados en la madre al final de la gestación (22). El destino principal de estos productos de la lipolisis es el hígado (30), donde los ácidos grasos, en su forma activa (los acil-CoA), son esterificados en la síntesis de los glicéridos o son degradados hasta acetil-CoA y cuerpos cetónicos en la β-oxidación. El glicerol, en forma de glicerol-3-fosfato, es utilizado para la formación de glicerol de glicéridos o canalizado hacia la síntesis de glucosa.

En condiciones de ayuno se activan la lipolisis y la utilización de sus productos: los ácidos grasos libres para la oxidación y formación de cuerpos cetónicos, y glicerol para la gluconeogénesis. Estos procesos se estimulan aún más con el ayuno en la madre gestante (20, 21, 23). De hecho, como se observa en la figura 6, en condiciones de ayuno, los niveles circulantes de ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y glicerol alcanzan valores mucho más altos en ratas preñadas que en controles vírgenes. Puesto que los ácidos grasos libres cruzan mal la placenta (25), los niveles que alcanzan en los fetos son mucho más bajos

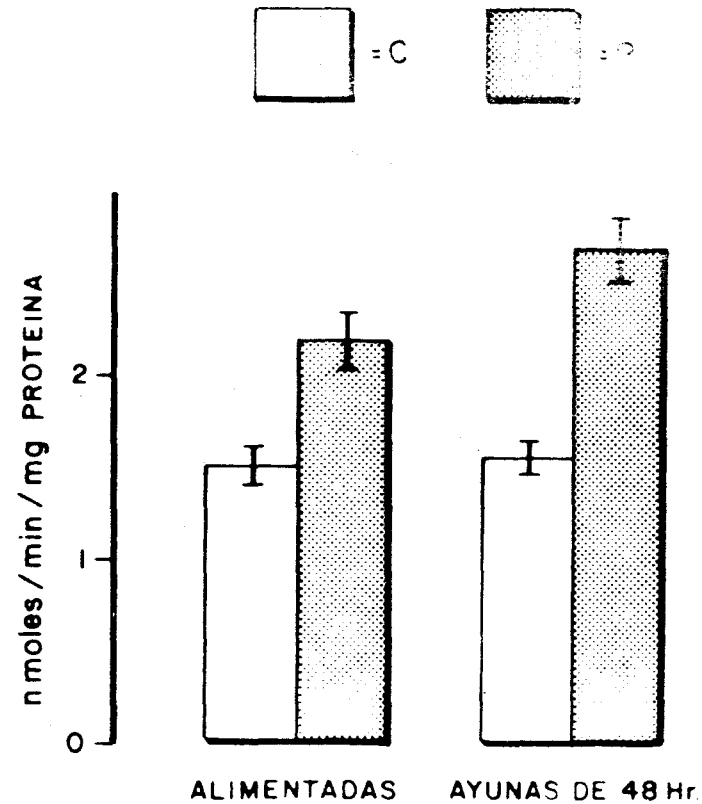

Figura 5. Actividad lipolítica (liberación neta de glicerol al medio de incubación) en trozos de tejido adiposo lumbar procedentes de ratas preñadas (19 días de gestación) (P) o controles vírgenes (C). La comparación estadística entre P y C es significativa ($p < 0,001$) tanto en ratas alimentadas como en ayunas. Datos tomados de la ref. 29.

que los de sus madres en ayunas (figura 6). Sin embargo, los cuerpos cetónicos cruzan fácilmente la placenta (25), por lo que alcanzan en la circulación fetal los mismos niveles que en la materna (figura 6). Estos cuerpos cetónicos pueden ser utilizados por el feto como sustrato preferente incluso para la síntesis de lípidos de su tejido nervioso (31, 32), por lo que constituyen una garantía para el desarrollo fetal en condiciones de intensa hipoglucemia de la madre, como es el caso en ayunas. Los niveles de glicerol en el plasma fetal son, normalmente, inferiores a los de la madre (figura 6), a pesar de que este metabolito atraviesa la placenta por difusión simple (25). El incremento de los niveles circulantes de glicerol de la madre en ayunas es aprovechado por ésta para una efectiva gluconeogénesis a partir de este sustrato (23) más que para su transferencia al feto. Esta conclusión es apoyada por nuestros recientes hallazgos en ratas preñadas hepatectomizadas (33) en las que el glicerol materno pasa más eficazmente al feto como consecuencia de la incapacidad de la madre para transformarlo en

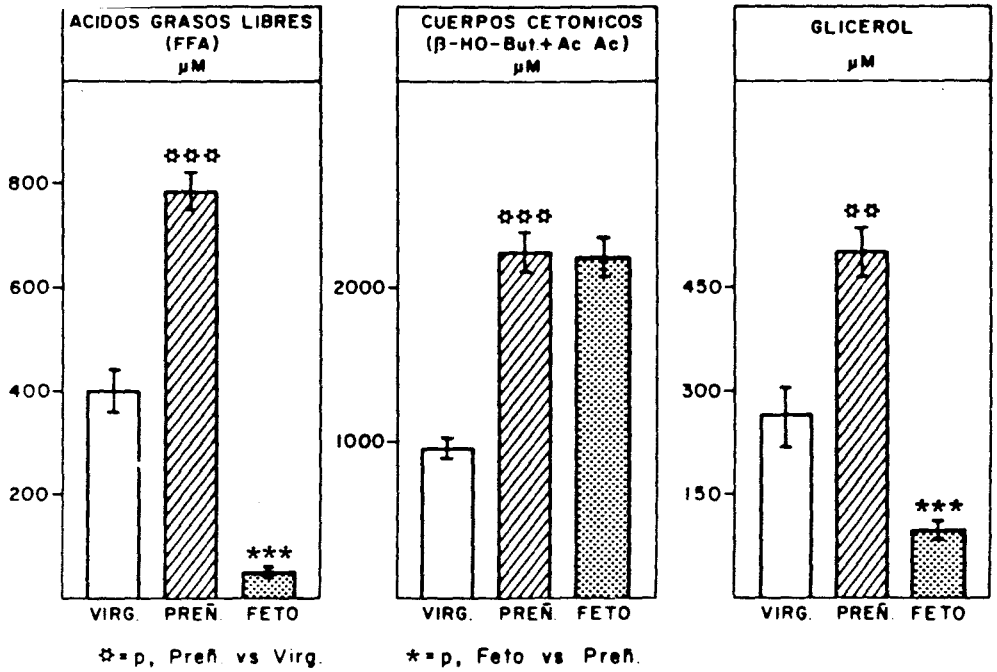

Figura 6. Niveles circulantes de metabolitos en ratas preñadas (19 días) y sus fetos, en ayunas de 48 horas.

glucosa. Así, aunque indirectamente, en condiciones normales el feto también se aprovecha del incremento de glicerol liberado por la madre a la circulación materna como consecuencia de su activa lipolisis, ya que aporta sustrato para la síntesis de glucosa cuando otros sustratos, tales como los aminoácidos derivados del catabolismo protéico en el músculo, son menos disponibles para dicha vía metabólica. Este conjunto de adaptaciones metabólicas que ocurren en la madre en respuesta al ayuno se resumen de forma esquemática en la figura 7. En ella se pone de manifiesto el importante papel que ejerce el tejido adiposo acumulado en la madre durante los dos primeros tercios de la gestación, para sus adaptaciones metabólicas en la última fase. Gracias a esta reserva energética, al final de la gestación, la madre incluso en ayunas, mantiene el continuo aporte de sustratos hacia el feto, y preserva su propia homeostasis metabólica, facilitando al aporte de sustratos derivados del metabolismo lipídico (en particular los cuerpos cetónicos) para muchos de sus tejidos, y garantizando la disponibilidad de glucosa para aquellas estructuras, como el tejido nervioso, que dependen de este metabolito (figura 7).

La hiperlipemia que se manifiesta en la madre a partir del segundo tercio de la gestación corresponde específicamente a un incremento en los niveles circulantes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (34). Dicha hiperlipemia es el

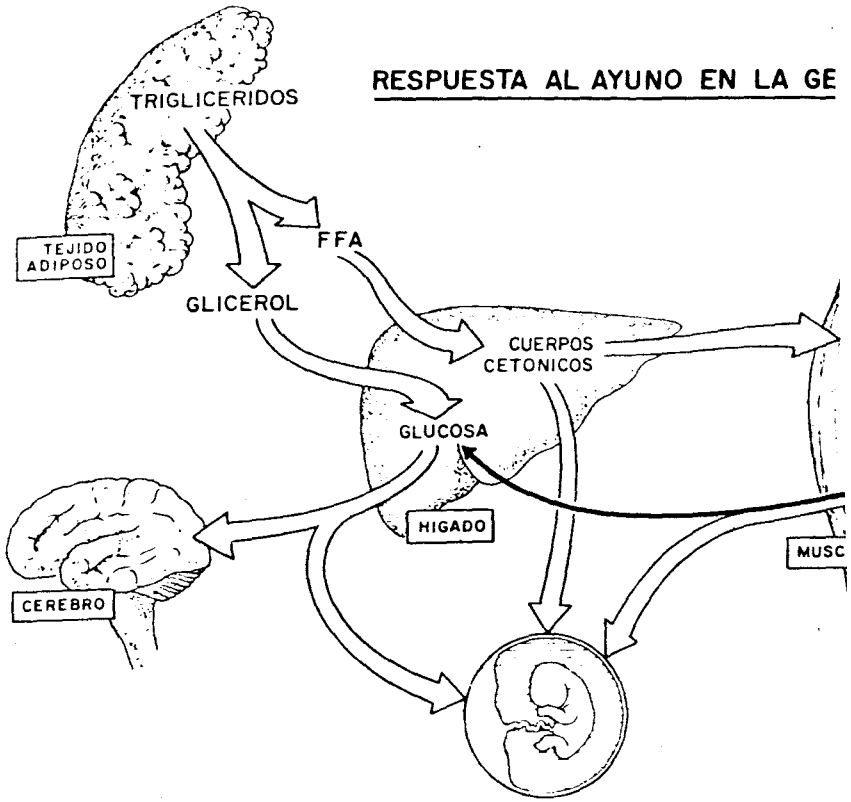

Figura 7. Adaptaciones metabólicas en la última fase de la gestación: ayuno.

resultado de la confluencia de un aumento en la producción endóger
céridos (35) y una reducción en la desaparición de la circulación de las
nas ricas en triglicéridos (VLDL y quilomicrones). Esto se proc
consecuencia de la disminución en la actividad lipoproteína lipasa
adiposo de la madre (36, 37). Mediante la administración oral de t
radioactiva, nosotros también hemos podido observar que los lípidos
llegan más eficazmente a la circulación en la rata preñada que en la
trol (38), y aunque el peristaltismo intestinal de la madre se encuent
cido (39), la absorción de dichos lípidos no esta modificada (38). Ell
participación activa de la aumentada ingesta de la madre en el desar
hipertrigliceridemia. El esquema general del metabolismo lipídico
final de la gestación se resume en la figura 8. En ella vemos cómo la
liberación a la sangre de ácidos grasos libres (FFA) y de glicerol del
paso de la madre, como consecuencia de su activa lipólisis, contribu
síntesis por el hígado de lipoproteínas ricas en triglicéridos (VL
posterior liberación a la circulación. Estas VLDL se unen a las lip

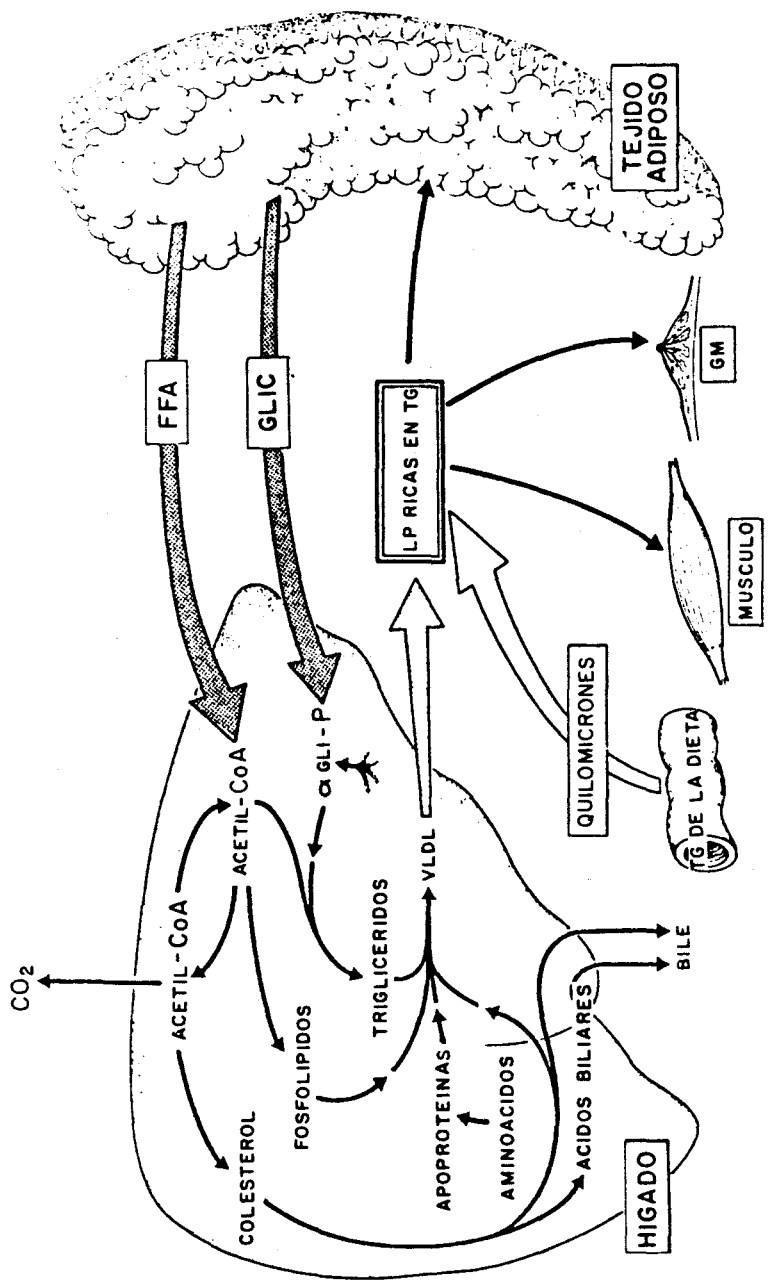

Figura 8. Esquema de los cambios metabólicos que tienen lugar en la madre al final de la gestación, como inductores de su hipertrigliceridemia.

ricas en triglicéridos (quilomicrones) derivadas de la absorción intesti[illegible] lípidos de la dieta. La aumentada producción de VLDL y quilomicr[illegible] madre no es contrarrestada por un cambio paralelo en su catab[illegible] hecho, debido a la comentada reducción de la actividad lipoproteina [illegible] los tejidos maternos (en particular en el adiposo), dicho catabolismo [illegible] tra disminuido proporcionalmente a la enorme cantidad de triglicérido[illegible] bles, desencadenandose así la intensa hipertrigliceridemia en la mad[illegible]

El beneficio que la hipertrigliceridemia materna reporta para el fe[illegible] muy limitado, ya que la placenta es prácticamente impermeable a los trig[illegible]dos (25). La reducida utilización de VLDL y quilomicrones por la madre permite también pensar que dicha hipertrigliceridemia no contribuye activamente, y de forma inmediata, a la propia economía metabólica de la madre. Recientemente nosotros hemos estudiado este tema en profundidad, llegando a la conclusión de que la hipertrigliceridemia de la madre en la última fase de la gestación constituye una reserva flotante de lípidos, que son utilizados poco antes del parto para su captación por la glándula mamaria, en preparación de la lactancia (40). El recién nacido utiliza activamente estos lípidos de la leche materna, y los cambios que tienen lugar en la actividad lipoproteína lipasa de su hígado contribuyen activamente a determinar el destino metabólico de aquellos (41). Más adelante, en el capítulo 10, se desarrolla ámpliamente este tema, poniendo de manifiesto el importante papel que ejercen en el metabolismo de las lipoproteínas durante la fase perinatal los cambios de la actividad lipoproteína lipasa en los tejidos maternos y de las crías.

Cambios hormonales en la etapa final de la gestación

Ya hemos comentado más arriba la forma en que varían durante la gestación los niveles circulantes de diversas hormonas. Todas aquellas que son de origen placentario, como HPL, progesterona y estrógenos, alcanzan un mas alto nivel en la sangre materna durante el último tercio de la gestación (figura 2[illegible]), de forma paralela al crecimiento del «conceptus». Cada una de esas hormonas se ha demostrado que estimula la respuesta secretora de la célula pancreática, afecta directamente el metabolismo de sus respectivos tejidos diana, y contribuye activamente a alterar la sensibilidad a la insulina, aunque este [illegible] está suficientemente clarificado para el caso de los estrógenos (19[illegible]

Es bien conocido que en la etapa final de la gestación, la respuesta a la sobrecarga de glucosa en la madre se manifiesta con un mayor incremento en los niveles circulantes de glucosa (42), seguido también de unos aumentos en niveles de insulina, coincidentes con una mayor reducción en los de glucagon (43). Esta respuesta, además de poner de manifiesto la mayor sensibilidad de la célula pancreática de la madre a los estímulos insulinotrópicos, permite suponer que en la madre alimentada está facilitado el anabolismo por la supresión de la secreción de glucagon. El tema es complejo, ya que el incremento de los ni-

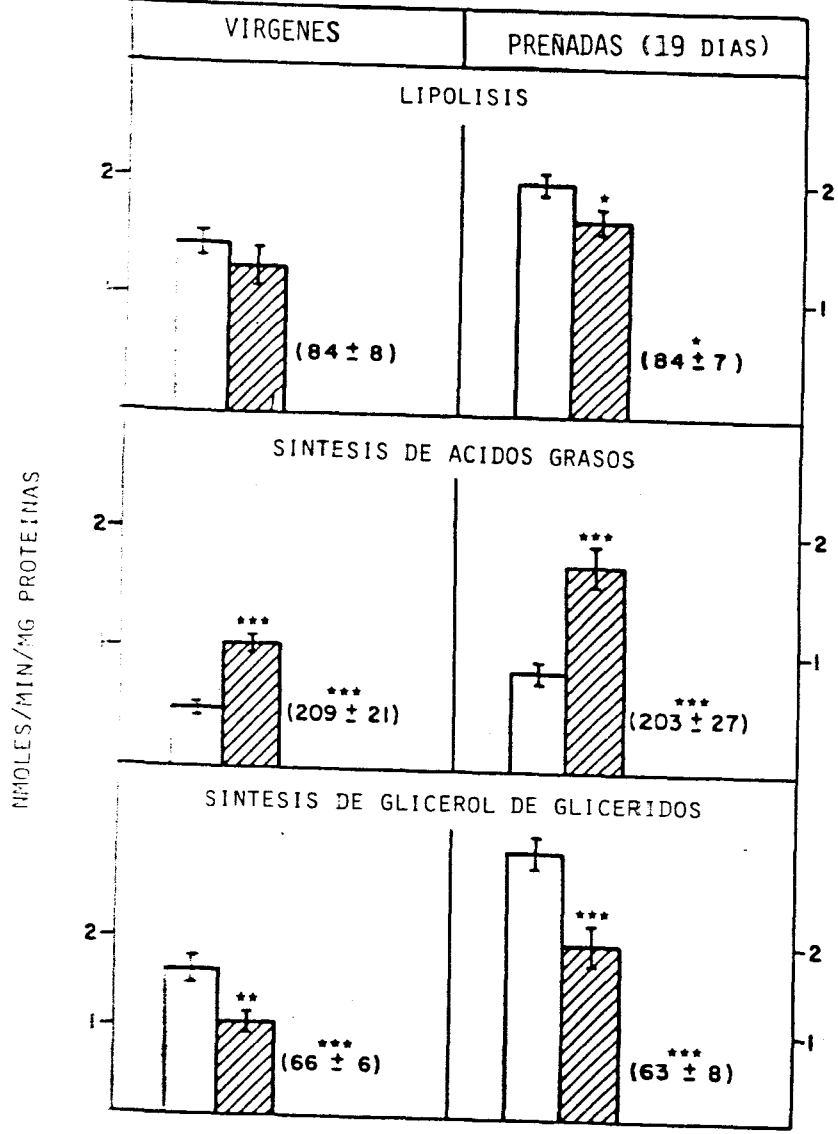

Figura 9. Respuesta a la insulina (200 µU/ml, en el medio de incubación) de trozos de tejido adiposo [illegible] de ratas preñadas (día 19 de gestación) y vírgenes, incubados «in vitro» en presencia de 0,5 µCi de glicerol U-C^{14} y glucosa 5 mM. Las barras sombreadas corresponden a los datos en presencia de insulina, y las blancas a los basales. Los números en paréntesis indican la respuesta porcentual a la insulina, y los asteriscos la significación de la diferencia entre los grupos con y sin insulina (= $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0.001$). Datos tomados de las refs. 46 y 47.*

les circulantes de insulina es contrarrestado por una disminuida respue
hormona, como hemos demostrado directamente en la rata preñada
(44, 45). A pesar de ello, y como se observa en la figura 9, los teji
madre responden normalmente a la insulina cuando se estudian «in
cual concuerda con otros resultados ya publicados por nosotros (46, 4
ello indica, por un lado, que la resistencia insulínica de la madre es el
de la presencia en ella de «factores anti-insulínicos» (presumiblement
nales), y por otro, que los tejidos maternos pueden detectar la manten
rinsulinemia, participando de esta forma en su manifiesto anabolism
alimentada.

El ayuno produce en la madre gestante una mayor reducción de su
circulantes de insulina que en individuos controles (19, 20), y ello se a
de una mayor resistencia insulínica (44) y una intensa hipoglucemia (
situación fuerza a la madre a una activación de su sistema nervioso a
como lo indica la mayor liberación de catecolaminas que se observa
preñada en ayunas (48), lo cual se ha interpretado como consecuenci
aumentada actividad de la médula suprarrenal, que incluso llega a ca
depleción de su contenido en dichas hormonas (49).

Este conjunto de cambios endocrinos y la intensa hipoglucemia q
en la madre en ayunas, dan lugar a una máxima liberación y catabolisn
reservas metabólicas, permitiendo así la disponibilidad de sustratos pa
ner el desarrollo fetal, e incluso su propia supervivencia.

Resumen y consideraciones finales

En los dos primeros tercios de la gestación, antes de que se inicie
crecimiento del «conceptus», la madre llega a acumular reservas ener
en particular, aumenta la cantidad de su grasa corporal. Ello se produ
resultado de una activa lipogénesis unida a una aumentada hiperfagia, y
cido por los cambios hormonales que ocurren. Entre estos cabe de
hiperinsulinemia y el progresivo aumento de las hormonas de origen
rio, tales como HPL, progesterona y estrógenos.

La situación metabólica varía en la madre en el último tercio de la g
siendo el rápido crecimiento de la unidad feto-placentaria el factor q
ciona gran parte de los cambios que en ella ocurren. Como se resume er
10, por un lado, la degradación de insulina por la placenta facilita
intercambio («turnover») de esta hormona en la circulación matern
ciendo una aumentada sensibilidad de la célula pancreática a los estimu
linotrópicos. El incremento de los niveles de insulina circulante en la
capacita para una más eficaz reparación de la pérdida de metabolitos
de la placenta, a pesar de la aumentada resistencia a esa hormona. L
feto-placentaria extrae glucosa y precursores gluconeogenéticos (por

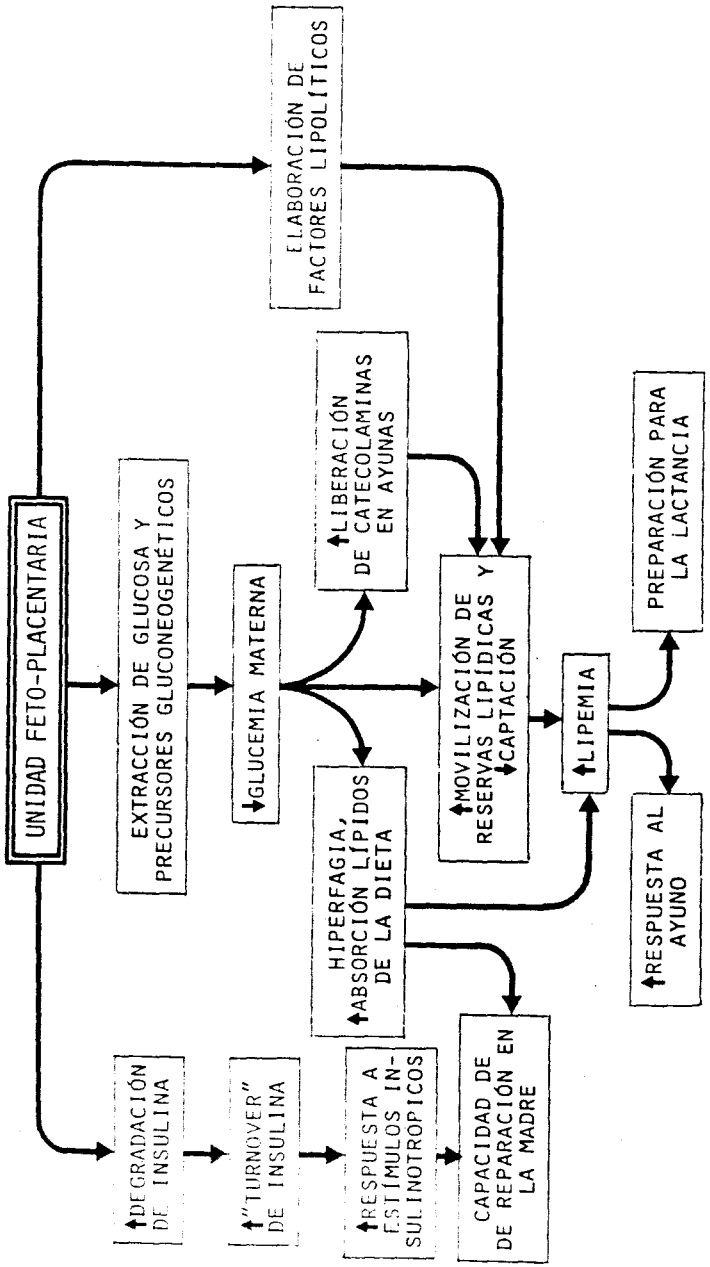

Figura 10. Esquema global de los factores que inducen los principales cambios metabólicos que tienen lugar al final de la gestación.

aminoácidos) de la madre, produciendo en ella una disminución de sus circulantes de glucosa. Esta hipoglucemia materna puede ser la respon su hiperfagia, la cual le facilita una mayor asequibilidad de lípidos de l que junto con la hiperinsulinemia contribuyen a la capacidad de la mac mantener su anabolismo. La hipoglucemia materna puede ser también sable de la aumentada movilización de sus reservas lipídicas (activa li que junto a la disminuida captación de lípidos circulantes por el tejido (por disminución de la actividad lipoproteína lipasa), y el incremento d gada de lípidos de la dieta, desencadenan la hiperlipemia. La aumentad sis del tejido adiposo de la madre es también inducida por los f hormonales lipolíticos elaborados por la placenta. En condiciones de a produce una mayor hipoglucemia en la madre, como consecuencia de s pacidad para contrarrestar con una suficiente gluconeogénesis el drenaje cosa hacia el feto. Ello ocurre por una inadecuada disponibilidad de su aunque los niveles circulantes de glicerol y la actividad gluconeogené encuentran incrementadas en la madre. Esa hipoglucemia le produce a la una activación de su sistema nervioso autónomo, y las catecolaminas lib a su circulación en condiciones de ayuno le facilitan una máxima activa su catabolismo.

Es evidente que la aumentada reserva lipídica de la madre, tanto en de los depósitos grasos como de su hiperlipemia, garantiza el aporte dire sustratos derivados de su catabolismo lipídico al feto. De forma directa, el caso de los cuerpos cetónicos, y de forma indirecta el de la glucosa, zada preferentemente a partir del «segundo» producto de la lipolisis, el gl La hiperlipemia de la madre al final de la gestación tiene otra importante cusión en la fase perinatal, ya que le sirve de reserva inmediata para la ción de la leche, en preparación para la lactancia.

Agradecimientos. Los trabajos procedentes de nuestro grupo de inv ción aquí comentados se han realizado con la participación de los do Argilés, Chaves, Lasunción, Llobera, Mampel, Martín, Palacín, Ram Zorzano, sin cuya magnífica colaboración no hubiera sido posible el pr estudio. Gran parte de los experimentos realizados lo han sido con ayuda Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, Ministerio de E ción y Ciencia, y del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seg Social.

REFERENCIAS

1. Hytten, F. E. and Leitch, I., en «The Physiology of Human Pregnancy», 2 tion., 286-369, Blackwell Scien Publ., Oxford, 1971.
2. Beaton, G. G., Beare, J., R H., and McHenry, E. W.: Protein metab the pregnant rat. *J. Nutr.* 54, 2 304, 1954.
3. Pitkin, R. M., and Spellacy, W. N.: «Physiologic adjustments in gener

Laboratory Indices of Nutritional Status in Pregnancy, Committee on Nutrition of The Mother and Preschool Child, National Academic of Sciences, Washington, 1-8, 1978.

4. Knopp, R. H., Saudek, C. D., Arky, R. A., and O'Sulivan, J. B.: Two phases of adipose tissue metabolism in pregnancy: maternal adaptations for fetal growth. *Endocrinoogy* 92, 984-988, 1973.
5. Wilkerson, H. L. C., and O'Sullivan, J. B.: A study of glucose tolerance and screening criteria in 752 unselected pregnancies. *Diabetes* 12, 313-318, 1963.
6. Kalkhoff, R. K., Kissebah, A. H., and Kim, H. J.: Carbohydrate and lipid metabolism during normal pregnancy: relationship to gestational hormone action. *Semin. Perinatal* 2, 291-307, 1978.
7. Fain, J. N., and Scow, R. O.: Fatty acid synthesis *in vivo* in maternal and fetal tissues in the rat. *Am. J. Physiol.* 210, 19-25, 1966.
8. Jones, C. T.: Lipid metabolism in the guinea pig during pregnancy. *Biochem. J.* 156, 357-365, 1976.
9. Knopp, R. H., Boroush, M. A., and O'Sullivan, J. B.: Lipid metabolism in pregnancy. II. Postheparin lipolytic activity and hypertriglyceridemia in the pregnant rat. *Metabolism* 24, 481-493, 1975.
10. Hosh, M., Clary, T. R., Chernick, S. S., and Scow, R. O.: Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and mammary tissue and plasma triglyceride in pregnant and lactating rats. *Biochim. Biophis. Acta.* 210, 473-482, 1970.
11. Lasunción, M. A., and Herrera, E.: «In vitro» utilization of labelled esterified fatty acids and glyceride glycerol from triglyceride-rich lipoproteins in rat adipose tissue. *Horm. Metab. Res* 13, 335-339, 1981.
12. Lasunción, M. A., and Herrera, E.: Changes with starvation in the rat of the lipoprotein lipase activity and hydrolysis of triacylglycerols from triacylglycerol-rich lipoproteins in adipose tissue preparations. *Biochem. J.* 210, 639-643, 1983.
13. Spellacy, W. N.: Immunoassay of human placental lactogen: physiological studies in normal and adnormal pregnancy. En «Ciba Foundation Symposium on Lactogenic Hormones», G. E. W. Wolstenholme & J. Knight, ed., London, 223-239, 1971.
14. De Hertogh, P., Thomas, K., Bietlot, Y., Vanderheyden, I., and Ferin, J.: Plasma levels of unconjugated estrone, estradiol, and estriol and HCS throughout pregnancy in normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40, 93-101, 1975.
15. Johansson, E. D. B.: Plama levels of progesterone in pregnancy measured by a rapid competitive protein binding technique. *Acta Endocrinol.* 61, 607-617, 1969.
16. Kalkhoff, R. K., Jacobson, M., and Lemper, D.: Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31, 24-28, 1970.
17. Landau, R. L., and Lugibihl, K.: The effect of progesterone on the concentration of plasma amino acids in man. *Metabolism* 16, 1114-1122, 1967.
18. Freinkel, N., and Goodner, C. J.: Carbohydrate metabolism in pregnancy. I. The metabolism of insulin by human placental tissue. *J. Clin. Invest.* 39, 116-131, 1960.
19. Freinkel, N.: Banting Lecture 1980. Of Pregnancy and Progeny. *Diabetes* 29, 1023-1035, 1980.
20. Herrera, E., Knopp, R. H., and Freinkel, N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy. VI. Plasma fuels, insulin, liver composition, gluconeogenesis, and nitrogen metabolism during late gestation in the fed and fasted rat. *J. Clin. Invest.* 48, 2260-2272, 1969.

21. Zorzano, A., and Herrera, E.: Effects of anesthetics and starvation on «in gluconeogenesis in virgin and pregnant rats. *Metabolism* 33, 553-558, 19
22. Chaves, J. M., and Herrera, E.: «In vivo» glycerol metabolism in the pregn *Biol. Neonate* 37, 172-179, 1980.
23. Zorzano, A., Lasuncion, M. A., and Herrera, E.: Role of the availability c trates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted pregnant rat *Meta* en prensa.
24. Lasunción, M. A., Testar, X., Palacin, M., Chieri, R., and Herrera, E.: Met the study of metabolite transfer forn rat mother to fetus. *Biol. Neonate* 4 92, 1983.
25. Palacin, M., Lasunción, M. A., y Herrera, E.: Transporte de metabolitos a de la placenta. *Rev. Esp. Pediat.* 40, 163-198, 1984.
26. Herrera, E.: Palacin, M., Martin, A., and Lasunción, M. A.: Relationshi ween maternal and fetal fuels and placental glucose transfer in rats with m diabetes of varying severity. *Diabetes,* 34, suppl. 2, 42-46, 1985.
27. Palacín, M., Lasunción, M. A., Martín, A., and Herrera, E.: Decreased blood flow in the diabetic pregnant rat does not modify the augmented g transfer to the fetus. *Biol. Neonate* 48, 197-203, 1985.
28. Knopp, R. H., Herrera, E., and Freinkel, N.: Carbohydrate metabolism i nancy. VIII. Metabolism of adipose tissue insolated from fed and fasted pr rats during late gestatión. *J. Clin. Invest.* 49, 1438-1446, 1970.
29. Chaves, J. M., and Herrera, E.: «In vitro» glycerol metabolism in adipose form fasted pregnant rats. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 85, 1299 1978.
30. Mampel, T., Camprodón, R., Solsona, J., Juncá, V., and Herrera, E.: Cha circulating glycerol, free fatty acids and glucose levels following liver transp the pig. *Arch. Intern. Physiol. Biochem.* 89, 195-199, 1981.
31. Patel, M. S., Johnson, C. A., Rajan, R., and Owen, D. E.: The metabol ketone bodies in developing human brain: Development of ketone-body u enzymes and ketone bodies as precursors for lipid synthesis. *J. Neuroche* 905-908, 1975.
32. Shambaugh, G. E., Koehler, R. A., and Yokoo, H.: Fetal fuels. III. Ketone tion by fetal hepatocyte. *Am. J. Physiol.* 235, E330-E337, 1978.
33. Mampel, T., Villarroya, F., and Herrera, E.: Hepatectomy-nephrectomy eff the pregnant rat and fetus. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 131, 1219 1985.
34. Argilés, J., and Herrera, E.: Lipids and lipoproteins in maternal and fetus in the rat. *Biol. Neonate* 39, 37-44, 1981.
35. Humphrey, J. L., Tolbert-Childs, M., Montes, A., and Knopp, R. H.: Lipid bolism in pregnancy. VII. Kinetics of chylomicrons triglyceride removal pregnant rat. *Am. J. Physiol.* 239, E81-E87, 1980.
36. Llobera, M., Montes, A., and Herrera, E.: Lipoprotein-lipase activity in the rat fetus. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 91, 272-277, 1979.
37. Lasunción, M. A., and Herrera, E.: Effect of pregnancy on the utake of lipo triglyceride fatty acids by isolated adipocytes in the rat. *Biochem. Biophy Comm.* 98, 227-233, 1981.
38. Argilés, J., and Herrera, E.: Appearance of circulating and tissular 14C-lipic oral 14C-tripalmitine in the late pregnant rat. *Metabolism* en prensa.
39. Ryan, J. P.: Effect of pregnancy on intestinal transit: comparison of results radiactive and non-radiactive test meals. *Life sciences* 31, 2635-2640, 198
40. Ramirez, I., Llobera, M., and Herrera, E.: Circulating triacylglycerols, li

teins and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during th perinatal period: effect of postmaturity. *Metabolism* 32, 333-341, 1983.
41. Grinberg, D. R., Ramírez, I., Vilaró, S., Reina, M., Llobera, M., and Herrera, E. Starvation enhances lipoprotein lipase activity in the liver of the newborn rat. *Biochem. Biophys. Acta* 833, 217-222, 1985.
42. O'Sullivan, J. B., and Mahan, C. M.: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13, 278-285, 1964.
43. Freinkel, N., Metzger, B. E., Nitzan, M., Daniel, R., Surmaczynska, B., and Nager, T.: Facilitated anabolism in late pregnancy: some novel maternal compensation for accelerated starvation. En «Proceedings of the VIII Congress International Diabetes Federation». Malaise, W. T., and Pirart, J., eds., Excerpta Media International Congress series n. 312, Amsterdam, 474-488, 1974.
44. Knopp, R. H., Ruder, H. J., Herrera, E., and Freinkel, N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy. VII. Insulin tolerance during late pregnancy in the fed and fasted rat. *Acta Endocrinol.* 65, 352-360, 1970.
45. Martin, A., Zorzano, A., Caruncho, I., and Herrera, E.: Glucose tolerance tests and «in vivo» response to intravenous insulin in the late pregnant rat. *Diabetes and Metabolism,* en prensa.
46. Chaves, J. M., and Herrera, E.: «In vitro» response of glycerol metabolism to insulin and adrenalin in adipose tissue from fed and fasted rats during pregnancy. *Biol. Neonate* 38, 139-145, 1980.
47. Herrera, E., and Zorzano, A.: Is the rat a proper model for studying human diabetogenic tendencies in pregnancy? In «Lessons from animals diabetes», Shafrir, E., and Renold, A., eds., John Libbey Co., London, 699-704, 1984.
48. Herrera, E., Knopp, R. H., and Freinkel, N.: Urinary excretion of epinephrine and norepinephrine during fasting in late pregnancy in the rat. *Endocrinology* 84, 447-450, 1969.
49. Young, J. B., and Landsber, L.: Sympathoadrenal activity in fasting pregnant rat. Dissociation of adrenal medullary and sympathetic nervous system responses. *J. Clin. Invest.* 64, 109-116, 1979.